



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 02 657 A 1**

⑤ Int. Cl.⁵:
A 61 K 35/78

⑲ Aktenzeichen: P 42 02 657.1
⑳ Anmeldetag: 31. 1. 92
㉑ Offenlegungstag: 5. 8. 93

DE 42 02 657 A 1

⑦① Anmelder:
Schaper & Brümmer GmbH & Co KG, 3320
Salzgitter, DE

⑦④ Vertreter:
Gramm, W., Prof.Dipl.-Ing.; Lins, E., Dipl.-Phys. Dr.
jur., Pat.-Anwälte, 3300 Braunschweig

⑦② Erfinder:
Beuscher, Norbert, Dr., 3320 Salzgitter, DE;
Willigmann, Ingo, Dr., 3380 Goslar, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren zur Extraktion von pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzungen, pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung und damit hergestelltes Arzneimittel

⑤⑦ Die Extraktion von pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzungen aus einem Gemisch zahlreicher Inhaltsstoffe, insbesondere aus zerkleinerten Pflanzen, wie Tanacetum parthenium, gelingt mit einer hohen Ausbeute und einer überraschend verbesserten Stabilität der Wirkstoffe, wenn die Extraktion mit einem Gas, vorzugsweise CO₂, im überkritischen Zustand vorgenommen wird.

DE 42 02 657 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Extraktion von pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzungen aus einem Gemisch zahlreicher Inhaltsstoffe, insbesondere aus zerkleinerten Pflanzen. Die Erfindung betrifft ferner
 5 eine durch das erfindungsgemäße Verfahren gewonnene pharmazeutische Zusammensetzung und ein damit auf
 gebautes Arzneimittel.

Zur Extraktion von pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzungen aus einem Gemisch zahlreicher Inhaltsstoffe sind verschiedene Verfahren bekannt. Für das Beispiel der Herstellung eines Extraktes aus einer zerkleinerten Pflanze, nämlich *Tanacetum parthenium*, ist in der EP 00 98 041 A1 beschrieben, daß Sesquiterpen-Lacton mit einem Öl aus der Pflanze zu extrahieren. Die Gewinnung des Sesquiterpen-Lactons aus der Pflanze
 10 erfolgt allgemein mit einem nichtpolaren organischen Lösungsmittel, wobei auch Leichtpetroleum, Hexan oder Chloroform in Frage kommen. Dabei kann nach der Extraktion mit einem ersten nichtpolaren Lösungsmittel dieses abgedampft werden und anschließend der Extrakt mit einem zweiten nichtpolaren Lösungsmittel als wenigstens erstes Eluat chromatographiert werden.

Aus einem Artikel "The Active Principle In Feverfew" in "The Lancet" vom 7. November 1981, Seite 1054, ist es bekannt, einen Extrakt aus der getrockneten Pflanze mit Leichtpetroleum herzustellen. Eine anschließende Chromatographie kann mit Benzol als apolarem Elutionsmittel durchgeführt werden. In "Biochemical Systematics and Ecology" 1977, Seiten 207 bis 218 ist die Extraktion von Sesquiterpen-Lactonen aus *Tanacetum parthenium* mit Chloroform, also einem apolaren Extraktionsmittel, beschrieben.

Bekannt ist ferner eine Extraktion mit einer Phosphatpuffer-Lösung durchzuführen.

Es hat sich gezeigt, daß die bekannten Extraktionsverfahren eine relativ geringe Ausbeute erbringen. Ferner erweisen sich die extrahierten Sesquiterpen-Lactone aus *Tanacetum parthenium* als relativ instabil.

Die der Erfindung zugrundeliegende Problemstellung besteht somit darin, daß nach den bekannten Verfahren eine relativ geringe Ausbeute erzielt wird und daß in manchen Fällen die Extrakte nicht stabil sind.

Ausgehend von dieser Problemstellung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren der eingangs erwähnten Art dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion mit einem Gas im überkritischen Zustand vorgenommen wird.

Ein bevorzugtes Gas für die Extraktion im überkritischen Zustand ist CO₂. Die Extraktion mit einem überkritischen Gas, insbesondere CO₂ ist besonders sinnvoll aus der feingemahlten Pflanze *Tanacetum parthenium*.

Überraschenderweise wird bei einer Extraktion von pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzungen, insbesondere aus Pflanzen, durch die Verwendung eines Gases im überkritischen Zustand als Extraktionsmittel eine höhere Ausbeute erreicht. In vielen Fällen, in denen herkömmliche Verfahren das Extrakt in nicht stabiler Form erbrachten, wird das Extrakt bei der Extraktion mit einem Gas im überkritischen Zustand stabil erhalten. Dies ist möglicherweise auf eine verfahrensbedingte Reduzierung von natürlichen Begleitstoffen aus der Pflanze und auf die Befreiung des Extraktes von Sauerstoff zurückzuführen. Demgegenüber werden bei den herkömmlichen
 30 Verfahren häufig charakteristische reaktive Gruppen der Extrakte zerstört, bei den Sesquiterpen-Lactonen beispielsweise die für diese Substanzgruppe charakteristischen reaktiven Gruppen, wie die exozyklische Methylen-Gruppe und die Epoxidfunktion.

Der mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gewonnene Extrakt hat darüber hinaus den Vorteil, daß er frei von Restlösungsmitteln und darin eventuell enthaltenen nicht flüchtigen kontaminierenden Substanzen ist.

Die Extraktion mit überkritischem CO₂ erlaubt eine erschöpfende Extraktion der Droge, während dies mit anderen Lösungsmitteln nicht erreichbar ist.

Die Extraktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 320 und 60°C vorgenommen. Der bevorzugte Druckbereich liegt zwischen 150 und 350 bar, wobei bevorzugte Parameterkombinationen 60°C und 300 bis 350 bar oder 40°C und 200 bar sind.

Die erschöpfende Extraktion wird dadurch erreicht, daß das Gas im überkritischen Zustand zyklisch über das Gemisch der zahlreichen Inhaltsstoffe, vorzugsweise die zerkleinerten Pflanzen, geleitet wird. In technischem Maßstab wird dabei eine Behandlungsdauer mit den überkritischen Gasen von etwa 3 Stunden angewendet.

Das erfindungsgemäß hergestellte Extrakt läßt sich ohne weitere Reinigungsschritte pharmazeutisch formulieren, also zur Herstellung eines Arzneimittels verwenden. Das Arzneimittel ist insbesondere zur Behandlung
 45 von Migräne, Asthma, Bronchitis oder Arthritis geeignet.

Die durch das erfindungsgemäße Extraktionsverfahren gewonnene pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung enthält das Sesquiterpen-Lacton Parthenolid als mengenmäßig dominierenden Inhaltsstoff.

Die unter den bevorzugten Arbeitsbedingungen erzielten Extrakte haben eine fettartige Konsistenz, einen intensiven Geruch und werden mit zunehmender Extraktionsdauer dunkler. Der Extrakt wird vorzugsweise
 55 direkt in einem oder in einer Kombination von Ölen gelöst oder suspendiert, die üblicherweise in der Pharmazie verwendet werden. Die Lösung eignet sich insbesondere zum Einsatz von Weichgelatine kapseln. Andere Formulierungen sind jedoch auch möglich.

Der in der beschriebenen Weise gewonnene Extrakt zeigte in vergleichenden pharmakologischen Versuchen den anderen genannten Extraktionsformen überlegende Resultate in Bezug auf die antientzündliche und spasmolytische Eigenschaft.

Physikalisch-chemische Parameter der Extraktion und des Extraktes sind in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt

Versuch	2	3	
Extraktions- parameter	350 bar/60° C	200 bar/40° C	5
Farbe	dunkelolivgrün	olivgrün	
Konsistenz	schmalzartig	schmalzartig	
Geruch	arteigen aromatisch	arteigen aromatisch	10
Steigschmelz- punkt	44 - 47° C	43 - 47° C.	15

Die nachstehend aufgeführten Beispiele erläutern die Gewinnung des Extraktes im technischen Maßstab:

Beispiel 1

In einem 10-Liter-Extraktor, der mit allen Instrumenten zur Temperatur und Druckkontrolle ausgestattet war, wurden 3,2 kg fein gemahlene Droge von *Tanacetum parthenium* eingefüllt. Nach dem Verschließen der Apparatur wird aus dem Vorratstank gasförmiges CO₂ auf überkritische Werte gebracht, in die Anlage gefüllt und dann kontinuierlich im Kreislauf umgepumpt. Dieser Vorgang wiederholt sich zyklisch über einen Zeitraum von 3 Stunden bei 350 bar und 60° C, bis die Droge erschöpfend extrahiert ist.

Extraktausbeute 99,9 g; Parthenolidausbeute 11,4 g; Parthenolid-Gehalt des Extraktes 11,4%; Parthenolid Restgehalt der extrahierten Droge 0,9 g.

Beispiel 2

In einem 10-Liter-Extraktor, der mit allen Instrumenten zur Temperatur und Druckkontrolle ausgestattet war, wurden 3,1 kg fein gemahlene Droge von *Tanacetum parthenium* eingefüllt. Nach dem Verschließen der Apparatur wird aus dem Vorratstank gasförmiges CO₂ auf überkritische Werte gebracht, in die Anlage gefüllt und dann kontinuierlich im Kreislauf umgepumpt. Dieser Vorgang wiederholt sich zyklisch über einen Zeitraum von 3 Stunden bei 200 bar und 40° C, bis die Droge erschöpfend extrahiert ist.

Extraktausbeute 90,1 g; Parthenolid Ausbeute 11,9 g; Parthenolid-Gehalt des Extraktes 13,2%; Parthenolid Restgehalt der extrahierten Droge 1,1 g.

Die Extraktion mit überkritischem CO₂ ergibt nicht nur eine wesentlich höhere Ausbeute für die Extrakte sondern auch eine wesentlich höhere Stabilität der Wirkstoffe. Die nachstehende Tabelle zeigt einen Vergleich zwischen einem herkömmlich wäßrig-ethanolischen Extrakt und einem erfindungsgemäßen CO₂ Extrakt anhand des Gehaltes an Parthenolid bei einer Lagerzeit von maximal etwa 1 1/2 Jahren.

Dabei zeigt sich ein erheblicher prozentualer Abfall des Parthenolidgehalts bei einem wäßrig-ethanolischen Extrakt, während der Parthenolidgehalt bei einem CO₂ Extrakt praktisch konstant bleibt.

Lagerzeit (Tage)	wäßrig-ethanolischer Extrakt		CO ₂ - Extrakt	
	mg Parthe- nolid/g TR	% des An- fangswertes	mg Parthe- nolid/g TE	% des An- fangswertes
5				
0	8,26	100,0	119,7	100,0
5	5,81	70,3	-	-
7	7,48	90,6	-	-
10	8	5,60	67,8	-
20	3,08	37,3	-	-
26	2,34	28,3	-	-
32	1,92	23,2	-	-
15	35	1,63	19,7	-
47	1,39	16,8	-	-
54	1,22	14,8	-	-
126	-	-	111,3	93,0
132	1,05	12,7	-	-
20	313	-	116,9	97,7
576	-	-	117,2	97,9
587	-	-	123,5	103,2

TR = Trockenrückstand

TE = Trockenextrakt

Patentansprüche

1. Verfahren zur Extraktion von pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzungen aus einem Gemisch zahlreicher Inhaltsstoffe, insbesondere aus zerkleinerten Pflanzen, dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion mit einem Gas im überkritischen Zustand vorgenommen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gas CO₂ ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion aus der feingemahlene Pflanze Tanacetum parthenium vorgenommen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion bei einer Temperatur von 320 bis 60°C vorgenommen wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion bei einem Druck von 150 bis 350 bar vorgenommen wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion bei einer Temperatur von 60°C und einem Druck von 300 bis 350 bar vorgenommen wird.
7. Verfahren nach Anspruch 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion bei einer Temperatur von 40°C und einem Druck von 200 bar vorgenommen wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Gas im überkritischen Zustand zyklisch über das Gemisch zahlreicher Inhaltsstoffe geleitet wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die zyklische Umwälzung des Gases im überkritischen Zustand bis zur erschöpfenden Extraktion vorgenommen wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung des Gemisches mit dem Gas im überkritischen Zustand etwa 3 Stunden dauert.
11. Pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung erhältlich nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10.
12. Pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung nach Anspruch 11, gewonnen aus Tanacetum parthenium, bei der das Sesquiterpen-Lacton Parthenolid der mengenmäßig dominierende Inhaltsstoff ist.
13. Verwendung der Zusammensetzung gemäß Anspruch 11 oder 12 zur Herstellung eines Arzneimittels ohne weitere Reinigungsschritte.
14. Verwendung der pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, Asthma, Bronchitis oder Arthritis.
15. Arzneimittel enthaltend die pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12.
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung in einem pharmazeutisch verträglichen Öl gelöst oder suspendiert ist.